

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **07-285854**

(43)Date of publication of application : **31.10.1995**

(51)Int.Cl.

A61K 9/70

A61K 31/135

A61K 31/135

A61K 31/135

(21)Application number : **06-075600**

(71)Applicant : **NITTO DENKO CORP
HOKURIKU SEIYAKU CO LTD**

(22)Date of filing : **14.04.1994**

(72)Inventor : **YAMAMOTO KEIJI
NAKANO YOSHIHISA
OTSUKA SABURO**

(54) PERCUTANEOUSLY ABSORBABLE TYPE PHARMACEUTICAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject pharmaceutical preparation excellent in adhesion to the skin and further percutaneous absorbability and persistence of pharmacodynamic effects of tulobuterol by blending a dissolved type tulobuterol and a crystalline type tulobuterol in a well-balanced state in a tacky agent.

CONSTITUTION: This percutaneously absorbable type pharmaceutical preparation is obtained by laminating a plaster layer containing tulobuterol having a saturation solubility or above in a tacky agent to one surface of a support. The content ratio of a dissolved type tulobuterol to a crystalline tulobuterol is 0.1-10, preferably 0.2-9, more preferably 1-5 and the content of the whole tulobuterol is 1-50wt.%, preferably 5-20wt.%. Furthermore, the ratio of the disappearance rate of the crystalline tulobuterol to that of the whole tulobuterol in the plaster layer is preferably 0.1-1.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 16.09.1997

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 2753800

[Date of registration] 06.03.1998

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

*** NOTICES ***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation characterized by the content ratio [as opposed to the dissolution / on the other hand, a laminating is carried out to a field, and / mold tulobuterol in this plaster body layer of a base material in the plaster body layer containing the tulobuterol more than the saturation solubility to a binder] of crystal mold tulobuterol being 0.1-10.

[Claim 2] Percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation according to claim 1 characterized by the ratio of the disappearance rate of crystal mold tulobuterol to the disappearance rate of all the tulobuterol in this plaster body layer being 0.1-1.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] It relates to the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation which the effective blood drug concentration of tulobuterol maintains over long duration while it is excellent in a skin adhesive property, when this invention is stuck on a hide skin surface in detail about the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation for sticking on a hide skin surface and prescribing tulobuterol for the patient continuously from the skin to the living body.

[0002]

[Description of the Prior Art] Tulobuterol is beta 2 of the sympathetic nerve. It has a bronchodilator action by stimulating an acceptor alternatively, and is widely used for the therapy of the chronic bronchitis, bronchial asthma, etc. for the purpose of mitigation of the dyspnea of the patient who started a respiratory stenosis.

[0003] As an approach of prescribing tulobuterol for the patient in the living body, although there is, generally internal use of a tablet, dry syrup, etc., there are problems, such as a manifestation of the critical side effect accompanying the difficulty of the administration to a child etc. and the rapid rise of the blood drug concentration of a drug and lack of the durability of drug effect. Then, the applicant for this patent has already proposed the patches of tulobuterol, in order to solve these problems (reference, such as JP,4-99720,A). In patches, since a drug is endermically prescribed for the patient, also to a child etc., administration is easy and is promptly absorbed from the skin. Moreover, grant of the durability of drug effect and mitigation of a side-effect manifestation can be aimed at.

[0004]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] By the way, if patches are made to contain tulobuterol, the tulobuterol in the plaster body layer which contacts a hide skin surface comes to exist in the state of a crystallized state or the dissolution from the relation of the saturation solubility of the tulobuterol to a plaster body layer. When these patches are stuck on a hide skin surface, although the tulobuterol (henceforth "crystal mold tulobuterol") of a crystallized state does not participate in percutaneous absorption, it shifts to the skin promptly and the tulobuterol (henceforth "dissolution mold tulobuterol") of a dissolution condition is absorbed, unless a trap is carried out by ionic bond with the functional group in the binder contained in a plaster body layer etc. Therefore, the tulobuterol content by which percutaneous absorption is carried out also increases, and it becomes possible to make long duration drug effect maintain, so that there are many contents of the dissolution mold tulobuterol in a plaster body layer. Therefore, the actual condition is usually that development of the patches of dissolution mold tulobuterol is performed.

[0005] However, this has the problem that the effective blood drug concentration of sufficient time amount and tulobuterol is unmaintainable, when in other words I hear that the persistence time of a pharmacological action is restricted by the saturation solubility of the tulobuterol to a binder, there is and it uses a binder with the low solubility of tulobuterol.

[0006] In order to obtain good drug effect durability, it is necessary to increase a dose with means, such as thickening the plaster body layer in which tulobuterol was dissolved, or enlarging area of the plaster body layer which raises the content of tulobuterol or contacts a hide skin surface. However, when these means are provided, the skin adhesive property which increases the sense of incongruity

and skin irritation under pasting given to a patient falls. The blood drug concentration of a drug rises rapidly, the terminal of patches separates during pasting or patches drop out of the skin -- It is necessary to make many drugs contain in a binder, and problems, such as being lacking in economical efficiency, will be produced, and it is not necessarily hard to call it the best approach rather than the amount of drugs which a critical side effect discovers and by which percutaneous absorption is carried out further.

[0007]

[Means for Solving the Problem] A header and this invention were completed for the prompt percutaneous absorption and drug effect durability of tulobuterol becoming good by blending dissolution mold tulobuterol and crystal mold tulobuterol with sufficient balance into a binder, as a result of repeating examination wholeheartedly that the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation with which long duration continuation of the pharmacology effectiveness can be carried out regardless of the saturation solubility of tulobuterol [as opposed to / in view of the above actual condition / a binder in this invention persons] should be developed, and it resulted.

[0008] That is, percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention is characterized by the content ratio [as opposed to the dissolution / on the other hand a laminating is carried out to a field, and / mold tulobuterol in this plaster body layer of a base material in the plaster body layer containing the tulobuterol more than the saturation solubility to a binder] of crystal mold tulobuterol being 0.1-10. In addition, the content ratio of crystal mold tulobuterol is called for by taking the ratio of the crystal mold tulobuterol content computed by X-ray crystallographic analysis, and the dissolution mold tulobuterol content which deducted the crystal mold tulobuterol content from the total tulobuterol content in a plaster body layer.

[0009] The tulobuterol contained in a plaster body layer in this invention is a drug for demonstrating the pharmacology effectiveness, and exists as a dissolution mold or a crystal mold in a plaster body layer. The concentration of dissolution mold tulobuterol affects a percutaneous absorption rate directly, and decreases by being absorbed to the skin. Since the superfluous tulobuterol exceeding the saturation solubility to the binder to be used is distributed in a plaster body layer as crystal mold tulobuterol, the amount of the dissolution mold tulobuterol which may be made to contain in a plaster body layer is suitably determined by the binder to be used.

[0010] On the other hand, by dissolving during pasting, crystal mold tulobuterol supplies the dissolution mold tulobuterol which was absorbed by the skin and decreased into a plaster body layer, and has the function to compensate. Consequently, a high percutaneous absorption rate is held over long duration, and long duration maintenance of the effective blood drug concentration is carried out.

[0011] the content ratio of crystal mold tulobuterol to the dissolution [set to the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention, and] mold tulobuterol in a plaster body layer -- a minimum -- 0.1 -- desirable -- 0.2 -- further -- desirable -- 1 -- it is -- an upper limit -- 10 -- desirable -- 9 -- it is 5 still more preferably. A content ratio is 0.1. While a percutaneous absorption rate becomes low when the dissolution mold tulobuterol content in contact with a skin front face decreases since a lot of crystal mold tulobuterol deposits on a plaster body layer front face when drug effect does not fully continue in being the following, and a content ratio exceeds 10, skin adhesive strength will decline and neither of the cases is desirable.

[0012] Although the content of all the tulobuterol of the dissolution mold in a plaster body layer and a crystal mold is suitably determined by the binder to be used, it is usually 5 - 20 % of the weight preferably one to 50% of the weight. When not filling content to 1%, drug effect by tulobuterol may fully be unable to expect, or a manifestation of continuous drug effect may be unable to be desired. Moreover, it shows [it not only cannot desire improvement in the drug effect by increase in quantity, and durability, but / the inclination for the skin adhesive property of a plaster body layer to fall] and is not desirable when it is made to contain exceeding 50 % of the weight.

[0013] Moreover, in the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention, it is desirable for remelting of crystal mold tulobuterol to take place promptly in order to carry out long duration maintenance of the high percutaneous absorption rate, and to compensate reduction of the dissolution mold tulobuterol by percutaneous absorption. namely, the ratio of the disappearance rate of crystal mold tulobuterol to the disappearance rate of all the tulobuterol in a plaster body layer -- a minimum -- 0.1 -- desirable -- 0.2 -- further -- desirable -- 0.4 It is desirable that it is above. The

ratio of a disappearance rate is 0.1. Since it becomes inadequate remelting [of crystal mold tulobuterol] to reduction of the dissolution mold tulobuterol by percutaneous absorption in being the following, it is not desirable in respect of the durability of drug effect.

[0014] In addition, the disappearance rate of all the tulobuterol in a plaster body layer is computed from the amount of skin shift calculated by deducting the residual drugs content in the plaster body layer after pasting from the drugs content in the plaster body layer before pasting, and the disappearance rate of crystal mold tulobuterol is computed from the X-ray-crystallographic-analysis result before pasting and after pasting.

[0015] Although it will not be limited as a binder contained in a plaster body layer especially if the purpose of this invention can be attained, the rubber system binder which consists of a polyisobutylene / polybutene system, styrene / diene / styrene block copolymer, styrene / butadiene system, a nitril system, a chloroprene system, a vinylpyridine system, a polyisobutylene system, a butyl system, an isoprene / isobutylene system, etc. preferably, and the acrylic binder obtained by carrying out the polymerization of the acrylic-acid (meta) alkyl ester 50% of the weight or more be illustrated. It does not interfere, even if it uses for a polyisobutylene system binder the so-called isobutylene isoprene rubber which contains polyisoprene rubber by using a polyisobutylene as a principal component, and the purpose of this invention can fully be attained.

[0016] Although a plaster body layer is constituted considering above-mentioned tulobuterol and an above-mentioned binder as a principal component in this invention, thermoplastics etc. may contain further. It is desirable for thermoplastics to contain, when using a polyisobutylene system binder especially. By making thermoplastics contain with a polyisobutylene system binder in a plaster body layer, it is an attaining [in case tulobuterol carries out spreading diffusion in a plaster body layer, it acts as a moderate diffusion disturbance, and continuously and efficiently, tulobuterol is emitted to a hide skin surface, percutaneous absorption is carried out over long duration to the living body, and / continuation-ization of drug effect] thing. Therefore, since it comes to excel in maintenance of effective blood drug concentration, i.e., the durability of drug effect, and the count of administration (count of pasting per unit time amount) can be decreased, skin irritation is reduced.

[0017] As such thermoplastics, for example in ordinary temperature, it is a crystallized state, and the thing of 50 - 250 ** has desirable softening temperature, and adhesion grant nature resin, such as rosin or its derivative, terpene resin, terpene phenol resin, petroleum resin, alkyl phenol resin, and xylene resin, is specifically mentioned. These resin blends a kind or two sorts or more in 5 - 40% of the weight of the range preferably 50 or less % of the weight.

[0018] However, it is not desirable like the conventional patches to make a plaster body layer contain the mineral oil as the object for the dissolution of a drug or support for emission (carrier). In order that we may be anxious about the stability of the drug in pharmaceutical preparation with time falling by the interaction with the impurity component in a drug, mineral oil, or mineral oil and it may use the mineral oil which is the liquefied matter as support of a drug, the reason It is because emission of the drug out of a plaster body layer becomes very quick, so the problem of the critical side effect accompanying the rapid rise of blood drug concentration being discovered, or lacking the durability of the drug effect which is the advantage of patches may be produced.

[0019] The thickness of the plaster body layer which consists of the above configuration is 20-100 so that it can be equal to attachment of the long duration to a hide skin surface. It is desirable mum and to be preferably referred to as 20-50 micrometers.

[0020] What has the flexibility which can follow a curve and a motion of a hide skin surface at extent which does not produce sense of incongruity remarkable although it will not be limited especially if the plaster body layer which contains tulobuterol in a field on the other hand can be formed and supported, when the thing of non-translatibility is usually substantially used to tulobuterol and it sticks especially on a hide skin surface as a base material with which the laminating of the plaster body layer is carried out is desirable. Specifically, the monolayer films which consist of metallic foils, such as plastic film, such as a polyethylene system, a polypropylene system, a polyester system, a polyvinyl acetate system, ethylene / vinyl acetate copolymer, a polyvinyl chloride system, and a polyurethane system, aluminium foil, and tinfoil, a nonwoven fabric, cloth, paper, etc., or these laminated films can be used. the thickness of such a base material -- 5-500 mum -- desirable -- 5-200 It is the range of mum. Moreover, as for these base materials, it is desirable to perform corona

discharge treatment, plasma treatment, oxidation treatment, etc. to the field where the laminating of the plaster body layer is carried out in order to raise adhesion with a plaster body layer, and anchoring nature.

[0021] Although the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention is a thing of the above-mentioned base material which, on the other hand, comes to form said plaster body layer in a field, it is [***** / just before sticking to a hide skin surface] desirable to cover and protect by spreading of silicone resin, a fluororesin, etc. to the exposure of a plaster body layer at mold release liners, such as paper which performed exfoliation processing, or plastic film.

[0022] The percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention can be manufactured by the well-known approach. For example, after dissolving a binder and the tulobuterol more than the saturation solubility to this binder component in homogeneity in a good solvent, this plaster body solution is applied and dried in the one direction of a base material, and superfluous tulobuterol is made to recrystallize. Thereby, the pharmaceutical preparation which crystal mold tulobuterol distributed to homogeneity in the plaster body can be obtained.

[0023]

[Function] Since it sets to the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention and the content ratio of crystal mold tulobuterol to the dissolution mold tulobuterol in a plaster body layer is in specific within the limits, while percutaneous absorption of the dissolution mold tulobuterol is carried out promptly, the sense of incongruity and skin irritation under pasting which crystal mold tulobuterol can compensate reduction of dissolution mold tulobuterol, and can maintain a high percutaneous absorption rate for a long time, and is given to a patient are reduced, and it excels in a skin adhesive property.

[0024]

[Example] Although an example and the example of an experiment are hereafter given in order to explain this invention to a detail, this invention is not limited at all by these. In addition, in the following examples, the section and % mean weight section and weight %, respectively.

[0025] The amount polyisobutylene of example 1 giant molecules (viscosity-average-molecular-weight 990,000 and VISTANEX MML-80) 28.5 section, the low-molecular-weight polyisobutylene (viscosity-average-molecular-weight 60,000, HIMOL 6H) 43 section, and polybutene 8.5 (viscosity average molecular weight 1,260 and HV-300) The section and the alicycle group system petroleum resin (softening temperature 100 **, Al Cong P-100) 20 section were dissolved in the hexane, and the polyisobutylene system binder solution (25% of solid content concentration) was prepared.

[0026] After adding and mixing and fully stirring so that the tulobuterol content in a plaster body layer may become 10% in this solution, it applied and dried so that the thickness after drying on a mold release liner might be set to 20 micrometers, and the plaster body layer was formed. Next, after sticking polyester film (12 micrometers in thickness) as a base material, the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained by leaving it for one week at a room temperature.

[0027] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 6 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0028] The percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example 2 plaster-body layer might become 20%.

[0029] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 16 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0030] The percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example 3 plaster-body layer might become 44%.

[0031] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 40 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0032] The percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained

like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example 4 plaster-body layer might become 40%.

[0033] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 36 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0034] The percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example 5 plaster-body layer might become 4.4 %.

[0035] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the remaining 0.4 % was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0036] The polymerization of the 2-ethylhexyl acrylate 45 section, the acrylic-acid 2-methoxy ethyl 25 section, and the vinyl acetate 30 section was carried out in ethyl acetate under the example 6 inert-gas ambient atmosphere, and the acrylic binder solution was prepared. It added and mixed so that the tulobuterol content in a plaster body layer might become 15% in this solution, and the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained like the example 1.

[0037] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 12.5% of dissolution mold tulobuterol existed, and the remaining 2.5 % was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0038] The amount polyisobutylene of example 7 giant molecules (viscosity-average-molecular-weight 2,100,000 and VISTANEX MML-140) 55 section, the low-molecular-weight polyisobutylene (viscosity-average-molecular-weight 60,000, HIMOL 6H) 15 section, the polybutene (viscosity-average-molecular-weight 1,260 and HV-300) 10 section, and the alicycle group system petroleum resin (softening temperature 100 **, Al Cong P-100) 20 section were dissolved in the hexane, and the polyisobutylene system binder solution (25% of solid content concentration) was prepared.

[0039] It added and mixed so that the tulobuterol content in a plaster body layer might become 10% in this solution, and the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention was obtained like the example 1.

[0040] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 2% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 8 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0041] The amount polyisobutylene of example 8 giant molecules (viscosity-average-molecular-weight 2,100,000 and VISTANEX MML-140) 60 section, the low-molecular-weight polyisobutylene (viscosity-average-molecular-weight 60,000, HIMOL 6H) 15 section, the polybutene (viscosity-average-molecular-weight 1,260 and HV-300) 10 section, and the alicycle group system petroleum resin (softening temperature 100 **, Al Cong P-100) 30 section were dissolved in the hexane, and the polyisobutylene system binder solution (25% of solid content concentration) was prepared.

[0042] It added and mixed so that the tulobuterol content in a plaster body layer might become 10% in this solution, and percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained like the example 1.

[0043] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 1.5% of dissolution mold tulobuterol existed, and the remaining 8.5 % was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0044] Percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example of comparison 1 plaster-body layer might become 50%.

[0045] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the 46 remaining% was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0046] Percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation was obtained like the example 1 except having added tulobuterol and having mixed so that the tulobuterol content in an example of comparison 2 plaster-body layer might become 4.2 %.

[0047] In the obtained percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation, in the plaster body

layer, 4% of dissolution mold tulobuterol existed, and the remaining 0.2 % was distributed on the inside of a plaster body layer, and a front face as crystal mold tulobuterol.

[0048] Blood-drug-concentration aging after medicating a skin adhesive property and a rabbit was shown in Tables 1 and 2 using the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation obtained in the example of experiment 1 above-mentioned example, and the example of a comparison.

[0049] In addition, the disappearance rate of all the tulobuterol in a plaster body layer was considered as the average of the drugs emission rate of 3, 6, 0 - 6 hours found by deducting the residual drugs content in the plaster body layer after 12 or 24-hour pasting, 6 - 12 hours, and 12 - 24 hours from the drugs content in the plaster body layer before pasting.

[0050]

[Table 1]

	含 量 比 (結晶型/溶解型の 各含有率の比)	全含有率 (重量%)	消失速度比 (結晶型/全)	皮膚接着性※1	
				0 時間	24時間
実施例 1	1.5 (6 / 4)	1 0	0.5 3	○	○
" 2	4.0 (1 6 / 4)	2 0	0.6 9	○	○
" 3	1 0.0 (4 0 / 4)	4 4	0.4 5	○	△
" 4	9.0 (3 6 / 4)	4 0	0.4 7	○	△
" 5	0.1 (0.4 / 4)	4.4	0.6 0	○	○
" 6	0.2 (2.5 / 12.5)	1 5	0.8 8	○	○
" 7	4.0 (8 / 2)	1 0	0.1 6	○	○
" 8	5.7 (8.5 / 1.5)	1 0	0.0 7	○	○
比較例 1	1 1.5 (4 6 / 4)	5 0	0.3 0	△	×
" 2	0.0 5 (0.2 / 4)	4.2	0.6 8	○	○

[0051] * 10cm² Each pharmaceutical preparation sample cut in magnitude was stuck on the thorax, and the following criteria estimated the skin adhesive property of the early stages of pasting, and 24 hours after.

O : there is almost no terminal peeling.

** : Terminal peeling takes place.

x : Drop out during pasting.

[0052] Although terminal peeling produced the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of examples 1-8 in the part as shown in Table 1, it excelled in the skin adhesive property mostly, and omission 24 hours after were not accepted.

[0053] On the other hand, in the example 1 of a comparison whose content of the crystal mold tulobuterol to dissolution mold tulobuterol is 11.5, the terminal separated during pasting and it dropped out during pasting.

[0054]

[Table 2]

	血 中 濃 度 (n g / m l) ※2				
	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	2 4 時間
実施例 1	5 1.6	2 2.7	1 7.5	1 2.3	8.6
" 2	5 3.8	2 9.0	2 3.6	1 9.9	1 4.4
" 3	4 7.0	3 0.6	2 7.9	2 1.1	1 2.8
" 4	4 8.3	3 0.2	2 7.1	2 2.7	1 5.0
" 5	3 1.5	1 7.1	1 0.8	7.7	2.0
" 6	6 0.1	3 6.9	2 4.6	1 3.7	8.1
" 7	3 4.8	1 8.6	1 2.1	8.9	2.2
" 8	3 1.3	1 6.7	1 0.9	5.9	1.6
比較例 1	1 6.5	9.0	3.1	2.3	1.3
" 2	2 8.9	1 0.5	4.0	1.9	N. D.

[0055] * 2:20cm² It stuck behind the rabbit which carried out depilating of each pharmaceutical preparation sample cut in magnitude, it collected blood with time, and the tulobuterol in plasma was measured by the gas chromatograph.

[0056] As shown in Table 2, the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of examples 1-8 had the good standup of the blood drug concentration in early stages of pasting, and, also 24 hours after, tulobuterol existed in plasma.

[0057] On the other hand, the example 2 of a comparison whose content of the crystal mold tulobuterol to dissolution mold tulobuterol is 0.05 was lacking in the durability of drug effect, and tulobuterol was not detected in plasma 24 hours after pasting.

[0058] Moreover, the example 8 whose ratio of the disappearance rate of crystal mold tulobuterol to the disappearance rate of all tulobuterol is 0.07 was a little inferior in the durability of drug effect as compared with the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of other examples.

[0059]

[Effect of the Invention] According to the percutaneous absorption mold pharmaceutical preparation of this invention, the content of tulobuterol which thickens the plaster body layer in which tulobuterol was dissolved is raised, or percutaneous absorption of the tulobuterol is carried out efficiently, without providing means, such as enlarging area of the plaster body layer which contacts a hide skin surface. Therefore, the sense of incongruity and skin irritation under pasting given to a patient are reduced, peeling of the terminal by the fall of a skin adhesive property and omission are prevented, and the manifestation of the critical side effect by the rapid rise of the blood drug concentration of a drug is prevented. Moreover, it is not necessary to make a plaster body layer contain a superfluously excessive drug, and excels in economical efficiency.

[0060] Furthermore, since tulobuterol is emitted to a hide skin surface, percutaneous absorption is carried out over a long time to the living body continuously and efficiently and continuation-ization of drug effect can be attained, it comes to excel in maintenance of effective blood drug concentration, i.e., the durability of drug effect. Moreover, since the count of administration (count of pasting per unit time amount) can be decreased, skin irritation is reduced.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-285854

(43) 公開日 平成7年(1995)10月31日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/70	3 4 1			
31/135	A A U			
	A C D			
	A C F	9454-4C		

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平6-75600

(22) 出願日 平成6年(1994)4月14日

(71) 出願人 000003964
日東電工株式会社
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号

(71) 出願人 000242622
北陸製薬株式会社
福井県勝山市猪野口37号1番地1

(72) 発明者 山本 啓二
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(72) 発明者 仲野 善久
大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内

(74) 代理人 弁理士 高島 一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収型製剤

(57) 【要約】

【構成】 粘着剤に対する飽和溶解度以上のツロブテロールを含有する膏体層が支持体の一方面に積層され、該膏体層中における溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含量比が0.1 ~ 10である経皮吸収型製剤。

【効果】 患者に与える貼付中の違和感および皮膚刺激性を低減させ、皮膚接着性の低下による端末の剥がれ、脱落を防止し、急激な薬物の血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を防止する。また、過剰に余分な薬物を膏体層に含有させる必要がなく、経済性に優れる。持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるので、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性に優れる。投与回数(単位時間当たりの貼付回数)を減少できるので、皮膚刺激性が低減される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 粘着剤に対する飽和溶解度以上のツロブテロールを含有する膏体層が支持体の一方面に積層され、該膏体層中における溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含量比が0.1～10であることを特徴とする経皮吸収型製剤。

【請求項2】 該膏体層中の全ツロブテロールの消失速度に対する結晶型ツロブテロールの消失速度の比が0.1～1であることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、皮膚面に貼付してツロブテロールを皮膚から生体内へ連続的に投与するための経皮吸収型製剤に関し、詳しくは、皮膚面に貼付した場合に、皮膚接着性に優れるとともに、ツロブテロールの有効血中濃度が長時間にわたって持続する経皮吸収型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】ツロブテロールは、交感神経の β_2 受容体を選択的に刺激することによる気管支拡張作用を有し、気道狭窄を起こした患者の呼吸困難の軽減を目的として、慢性気管支炎、気管支喘息などの治療に広く使用されている。

【0003】ツロブテロールを生体内に投与する方法としては、一般には錠剤、ドライシロップなどの経口投与があるが、小児などに対する投与の困難性、急激な薬物の血中濃度の上昇に伴う重篤な副作用の発現、および薬効の持続性の欠如などの問題がある。そこで、本願出願人は、これらの問題を解決するために、ツロブテロールの貼付剤を既に提案している（特開平4-99720号公報など参照）。貼付剤においては、薬物が経皮的に投与されるので、小児などに対しても投与が容易であり、速やかに皮膚から吸収される。また、薬効の持続性の付与および副作用発現の軽減を図ることができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ところで、ツロブテロールを貼付剤に含有させると、膏体層に対するツロブテロールの飽和溶解度の関係から、皮膚面に当接する膏体層中のツロブテロールは結晶状態または溶解状態で存在するようになる。この貼付剤を皮膚面に貼付した場合、結晶状態のツロブテロール（以下「結晶型ツロブテロール」ともいう。）は経皮吸収に関与しないが、溶解状態のツロブテロール（以下「溶解型ツロブテロール」ともいう。）は、膏体層に含まれる粘着剤中の官能基とのイオン結合などによりトラップされない限り、速やかに皮膚へ移行して吸収される。したがって、膏体層中の溶解型ツロブテロールの含有量が多いほど、経皮吸収されるツロブテロール含量も多くなり、長時間薬効を持続させることが可能になる。よって、通常は、溶解型ツロブテ

ロールの貼付剤の開発が行われているのが実情である。

【0005】しかしながら、このことは、言い換えれば、薬理作用の持続時間が、粘着剤に対するツロブテロールの飽和溶解度によって制限されるということであり、ツロブテロールの溶解度の低い粘着剤を使用した場合には、十分な時間、ツロブテロールの有効血中濃度を維持できないという問題を有する。

【0006】良好な薬効持続性を得るためには、ツロブテロールを溶解させた膏体層を厚くするか、ツロブテロールの含有率を高めるか、あるいは皮膚面に当接する膏体層の面積を大きくするなどの手段によって、投与量を増大させることが必要となる。しかし、これらの手段を講じた場合、患者に与える貼付中の違和感および皮膚刺激性を増大させる、皮膚接着性が低下して、貼付中に貼付剤の末端が剥がれたり、貼付剤が皮膚から脱落する、急激に薬物の血中濃度が上昇して、重篤な副作用が発現する、さらに、経皮吸収される薬物量よりも多くの薬物を粘着剤中に含有させる必要があり、経済性に乏しいなどの問題を生ずることになり、必ずしも最良の方法とは言い難い。

【0007】

【課題を解決するための手段】以上の実情に鑑み、本発明者らは、粘着剤に対するツロブテロールの飽和溶解度に関係なく、薬理効果を長時間持続させ得る経皮吸収型製剤を開発すべく鋭意検討を重ねた結果、粘着剤中に溶解型ツロブテロールと結晶型ツロブテロールとをバランスよく配合することにより、ツロブテロールの速やかな経皮吸収性および薬効持続性が良好となることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明の経皮吸収型製剤は、粘着剤に対する飽和溶解度以上のツロブテロールを含有する膏体層が支持体の一方面に積層され、該膏体層中における溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含量比が0.1～10であることを特徴とするものである。なお、結晶型ツロブテロールの含量比は、X線結晶解析により算出した結晶型ツロブテロール含量と、膏体層中の全ツロブテロール含量から結晶型ツロブテロール含量を差し引いた溶解型ツロブテロール含量との比をとることにより求められる。

【0009】本発明において膏体層中に含有されるツロブテロールは、薬理効果を発揮するための薬物であり、膏体層中で溶解型または結晶型として存在する。溶解型ツロブテロールの濃度は、経皮吸収速度に直接的に影響を与え、皮膚へ吸収されることにより減少する。使用する粘着剤に対する飽和溶解度を越える過剰なツロブテロールは、結晶型ツロブテロールとして膏体層中に分散されるので、膏体層中に含有させ得る溶解型ツロブテロールの量は、使用する粘着剤により適宜決定される。

【0010】一方、結晶型ツロブテロールは、貼付中に溶解することによって、皮膚に吸収されて減少した溶解

型ツロブテロールを膏体層中に供給し、補う機能を持つ。その結果、長時間にわたり高い経皮吸収速度が保持され、有効血中濃度が長時間維持される。

【0011】本発明の経皮吸収型製剤において、膏体層中における溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含量比は、下限が0.1、好ましくは0.2、さらに好ましくは1であり、上限が10、好ましくは9、さらに好ましくは5である。含量比が0.1未満の場合には、十分に薬効が持続せず、また含量比が10を越える場合には、膏体層表面に多量の結晶型ツロブテロールが析出するので、皮膚表面に接触する溶解型ツロブテロール含量が減少することによって、経皮吸収速度が低くなるとともに、皮膚接着力が低下することになり、いずれの場合も好ましくない。

【0012】膏体層中における溶解型および結晶型の全ツロブテロールの含有率は、使用する粘着剤により適宜決定されるが、通常1~50重量%、好ましくは5~20重量%である。含有率が1%に満たない場合は、ツロブテロールによる薬効が十分に期待できなかつたり、持続的な薬効の発現が望めない場合がある。また、50重量%を越えて含有させた場合は、増量による薬効および持続性の向上が望めないだけでなく、膏体層の皮膚接着性が低下する傾向を示し好ましくない。

【0013】また、本発明の経皮吸収型製剤において、高い経皮吸収速度を長時間維持するためには、経皮吸収による溶解型ツロブテロールの減少を補うべく、結晶型ツロブテロールの再溶解が速やかに起こることが望ましい。すなわち、膏体層中の全ツロブテロールの消失速度に対する結晶型ツロブテロールの消失速度の比は、下限が0.1、好ましくは0.2、さらに好ましくは0.4以上であることが望ましい。消失速度の比が0.1未満の場合には、経皮吸収による溶解型ツロブテロールの減少に対する結晶型ツロブテロールの再溶解が不十分となるので、薬効の持続性の面で望ましくない。

【0014】なお、膏体層中の全ツロブテロールの消失速度は、貼付前の膏体層中の薬剤含量から貼付後の膏体層中の残存薬剤含量を差し引くことにより求められた皮膚移行量から算出され、結晶型ツロブテロールの消失速度は、貼付前および貼付後のX線結晶解析結果から算出される。

【0015】膏体層に含まれる粘着剤としては、本発明の目的を達成し得るものであれば特に限定されないが、好ましくはポリイソブチレン/ポリブテン系、スチレン/ジエン/スチレンブロック共重合体、スチレン/ブタジエン系、ニトリル系、クロロブレン系、ビニルピリジン系、ポリイソブチレン系、ブチル系、イソブレン/イソブチレン系などからなるゴム系粘着剤、(メタ)アクリル酸アルキルエステルを50重量%以上重合して得られるアクリル系粘着剤が例示される。ポリイソブチレン系粘着剤には、ポリイソブチレンを主成分としてイソブレ

ンゴムを含有するいわゆるブチルゴムを用いても差し支えなく、本発明の目的を十分に達成できるものである。

【0016】本発明において膏体層は、上記のツロブテロールと粘着剤とを主成分として構成されるが、さらに熱可塑性樹脂などが含有されていてもよい。特に、ポリイソブチレン系粘着剤を用いる場合には、熱可塑性樹脂が含有されていることが望ましい。膏体層中にポリイソブチレン系粘着剤とともに熱可塑性樹脂を含有させることによって、膏体層中でツロブテロールが拡散移動する際に適度な拡散障害として作用し、持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるものである。したがって、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性に優れるようになり、投与回数(単位時間当たりの貼付回数)を減少できるので、皮膚刺激性が低減されるものである。

【0017】このような熱可塑性樹脂としては、例えば常温にて結晶状態であり、軟化点が50~250℃のものが好ましく、具体的にはロジンまたはその誘導体、テルペン樹脂、テルペン・フェノール樹脂、石油樹脂、アルキル・フェノール樹脂、キシレン樹脂などの粘着付与性樹脂が挙げられる。これらの樹脂は、一種または二種以上を50重量%以下、好ましくは5~40重量%の範囲で配合する。

【0018】但し、従来の貼付剤のように、薬物の溶解用または放出用の担体(キャリアー)としての鉱油を膏体層に含有させることは好ましくない。その理由は、薬物と鉱油もしくは鉱油中の不純物成分との相互作用により製剤中の薬物の経時的な安定性が低下することが懸念され、また、液状物質である鉱油を薬物の担体として使用するために、膏体層中からの薬物の放出が極めて速くなるので、急激な血中濃度の上昇に伴う重篤な副作用が発現したり、貼付剤の利点である薬効の持続性が欠如するという問題を生じ得るからである。

【0019】以上の構成からなる膏体層の厚さは、皮膚面への長時間の貼着に耐えられるように、20~100 μ m、好ましくは20~50 μ mとするのが望ましい。

【0020】膏体層が積層される支持体としては、その一方面にツロブテロールを含有する膏体層を形成、支持できるものであれば特に限定されないが、通常は実質的にツロブテロールに対して非移行性のものが用いられ、特に皮膚面に貼着した際に、著しい違和感を生じない程度に皮膚面の湾曲や動きに追従できる柔軟性を有するものが好ましい。具体的には、ポリエチレン系、ポリプロピレン系、ポリエステル系、ポリ酢酸ビニル系、エチレン/酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル系、ポリウレタン系などのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、スズ箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルム、またはこれらの積層フィルムなどを用いることができる。このような支持体の厚さは、5~500 μ

m、好ましくは5~200 μ mの範囲である。また、これらの支持体は、膏体層との密着性、投錨性を向上させるために、膏体層が積層される面にコロナ放電処理、プラズマ処理、酸化処理などを施すことが好ましい。

【0021】本発明の経皮吸収型製剤は、上記支持体の一方面に前記膏体層を形成してなるものであるが、皮膚面への貼付の直前までは膏体層の露出面に、シリコン樹脂、フッ素樹脂などの塗布によって剥離処理を施した紙またはプラスチックフィルムなどの離型ライナーにて被覆、保護することが望ましい。

【0022】本発明の経皮吸収型製剤は、公知の方法により製造することができる。例えば、粘着剤と該粘着剤成分に対する飽和溶解度以上のツロブテロールとを良溶媒中で均一に溶解した後、この膏体溶液を支持体の一方面に塗布、乾燥させ、過剰なツロブテロールを再結晶させる。これにより、結晶型ツロブテロールが膏体中に均一に分散した製剤を得ることができる。

【0023】

【作用】本発明の経皮吸収型製剤においては、膏体層における溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含量比が特定範囲内にあるので、溶解型ツロブテロールが速やかに経皮吸収されるとともに、結晶型ツロブテロールが溶解型ツロブテロールの減少を補って、高い経皮吸収速度を長時間維持することができ、また患者に与える貼付中の違和感および皮膚刺激性が低減され、皮膚接着性に優れるものである。

【0024】

【実施例】以下、本発明を詳細に説明するため実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。なお、以下の実施例において部および%は、それぞれ重量部および重量%を意味する。

【0025】実施例1

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量990,000、VISTANEX MML-80）28.5部、低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量60,000、HIMOL 6H）43部、ポリブテン（粘度平均分子量1,260、HV-300）8.5部、および脂環族系石油樹脂（軟化点100℃、アルコンP-100）20部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶液（固形分濃度25%）を調製した。

【0026】この溶液に膏体層中のツロブテロール含有率が10%になるように添加、混合して十分に攪拌した後、離型ライナー上に乾燥後の厚さが20 μ mとなるように塗布、乾燥して、膏体層を形成した。次に、支持体としてポリエステルフィルム（厚さ12 μ m）を貼り合わせた後、室温で1週間放置することにより、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

【0027】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの6%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0028】実施例2

膏体層中のツロブテロール含有率が20%となるようにツロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

【0029】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの16%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0030】実施例3

10 膏体層中のツロブテロール含有率が44%となるようにツロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

【0031】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの40%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0032】実施例4

20 膏体層中のツロブテロール含有率が40%となるようにツロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

【0033】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの36%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0034】実施例5

膏体層中のツロブテロール含有率が4.4%となるようにツロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

30 【0035】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの0.4%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0036】実施例6

不活性ガス雰囲気下でアクリル酸2-エチルヘキシル45部、アクリル酸2-メトキシエチル25部、酢酸ビニル30部を酢酸エチル中で重合させ、アクリル系粘着剤溶液を調製した。この溶液に膏体層中のツロブテロール含有率が15%になるように添加、混合し、実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

40 【0037】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが12.5%存在し、残りの2.5%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0038】実施例7

50 高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量2,100,000、VISTANEX MML-140）55部、低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量60,000、HIMOL 6H）15部、ポリブテン（粘度平均分子量1,260、HV-300）10部、および脂環族系石油樹脂（軟化点100℃、アルコンP-100）20部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶

液（固形分濃度25%）を調製した。

【0039】この溶液に膏体層中のツロブテロール含有率が10%になるように添加、混合し、実施例1と同様にして、本発明の経皮吸収型製剤を得た。

【0040】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが2%存在し、残りの8%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0041】実施例8

高分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量2,100,000、VISTANEX MML-140）60部、低分子量ポリイソブチレン（粘度平均分子量60,000、HIMOL 6H）15部、ポリブテン（粘度平均分子量1,260、HV-300）10部、および脂環族系石油樹脂（軟化点100℃、アルコンP-100）30部をヘキサンに溶解して、ポリイソブチレン系粘着剤溶液（固形分濃度25%）を調製した。

【0042】この溶液に膏体層中のツロブテロール含有率が10%になるように添加、混合し、実施例1と同様にして、経皮吸収型製剤を得た。

【0043】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが1.5%存在し、残りの8.5%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0044】比較例1

膏体層中のツロブテロール含有率が50%となるようにツ*

* ロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、経皮吸収型製剤を得た。

【0045】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの46%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0046】比較例2

膏体層中のツロブテロール含有率が4.2%となるようにツロブテロールを添加、混合した以外は実施例1と同様にして、経皮吸収型製剤を得た。

【0047】得られた経皮吸収型製剤において、膏体層中には溶解型ツロブテロールが4%存在し、残りの0.2%は結晶型ツロブテロールとして膏体層中および表面に分散していた。

【0048】実験例1

上記実施例および比較例にて得られた経皮吸収型製剤を用いて、皮膚接着性およびウサギに投与した後の血中濃度経時変化を表1および2に示した。

【0049】なお、膏体層中の全ツロブテロールの消失速度は、貼付前の膏体層中の薬剤含量から、3、6、12、24時間貼付後の膏体層中の残存薬剤含量を差し引くことにより求めた0～6時間、6～12時間および12～24時間の薬剤放出速度の平均とした。

【0050】

【表1】

	含 量 比 (結晶型/溶解型の 各含有率の比)	全含有率 (重量%)	消失速度比 (結晶型/全)	皮膚接着性※1	
				0時間	24時間
実施例1	1.5 (6/4)	1.0	0.53	○	○
" 2	4.0 (16/4)	2.0	0.69	○	○
" 3	10.0 (40/4)	4.4	0.45	○	△
" 4	9.0 (36/4)	4.0	0.47	○	△
" 5	0.1 (0.4/4)	4.4	0.60	○	○
" 6	0.2 (2.5/12.5)	1.5	0.88	○	○
" 7	4.0 (8/2)	1.0	0.16	○	○
" 8	5.7 (8.5/1.5)	1.0	0.07	○	○
比較例1	11.5 (46/4)	5.0	0.30	△	×
" 2	0.05 (0.2/4)	4.2	0.68	○	○

【0051】※ 10cm²の大きさに切断した各製剤サンプルを胸部に貼付し、貼付初期および24時間後の皮膚接着性を以下の基準により評価した。

○：端末剥がれがほとんどない。

△：端末剥がれが起こる。

×：貼付中に脱落する。

【0052】表1に示されるように、実施例1～8の経皮吸収型製剤は、一部に端末剥がれが生ずるものの、ほ

ぼ皮膚接着性に優れ、24時間後の脱落は認められなかった。

【0053】これに対して、溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含有率が11.5である比較例1では、貼付中に端末が剥がれ、貼付中に脱落した。

【0054】

【表2】

	血 中 濃 度 (ng/ml) ※2				
	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	24 時間
実施例 1	51.6	22.7	17.5	12.3	8.6
" 2	53.8	29.0	23.6	19.9	14.4
" 3	47.0	30.6	27.9	21.1	12.8
" 4	48.3	30.2	27.1	22.7	15.0
" 5	31.5	17.1	10.8	7.7	2.0
" 6	60.1	36.9	24.6	13.7	8.1
" 7	34.8	18.6	12.1	8.9	2.2
" 8	31.3	16.7	10.9	5.9	1.6
比較例 1	16.5	9.0	3.1	2.3	1.3
" 2	28.9	10.5	4.0	1.9	N. D.

【0055】※2：20cm²の大きさに切断した各製剤サンプルを除毛したウサギの背部に貼付し、経時的に採血して血漿中のツロブテロールをガスクロマトグラフにより測定した。

【0056】表2に示されるように、実施例1～8の経皮吸収型製剤は、貼付初期の血中濃度の立ち上がりが良好で、24時間後にもツロブテロールは血漿中に存在した。

【0057】これに対して、溶解型ツロブテロールに対する結晶型ツロブテロールの含有率が0.05である比較例2は、薬効の持続性に乏しく、貼付24時間後にはツロブテロールは血漿中に検出されなかった。

【0058】また、全ツロブテロールの消失速度に対する結晶型ツロブテロールの消失速度の比が0.07である実施例8は、他の実施例の経皮吸収型製剤と比較して、薬効の持続性がやや劣っていた。

【0059】

*

※【発明の効果】本発明の経皮吸収型製剤によれば、ツロブテロールを溶解させた膏体層を厚くする、ツロブテロールの含有率を高める、あるいは皮膚面に当接する膏体層の面積を大きくするなどの手段を講じることなく、ツロブテロールが効率よく経皮吸収される。したがって、患者に与える貼付中の違和感および皮膚刺激性を低減させ、皮膚接着性の低下による端末の剥がれ、脱落を防止し、急激な薬物の血中濃度の上昇による重篤な副作用の発現を防止する。また、過剰に余分な薬物を膏体層に含有させる必要がなく、経済性に優れている。

【0060】さらに、持続的にかつ効率的にツロブテロールが皮膚面へ放出され、生体内へ長時間にわたって経皮吸収され、薬効の持続化が達成できるので、有効血中濃度の維持、すなわち薬効の持続性に優れるようになる。また、投与回数（単位時間当たりの貼付回数）を減少できるので、皮膚刺激性が低減されるものである。

フロントページの続き

(72)発明者 大塚 三郎

大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東
電工株式会社内